ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата
АБАКАВИР

Регистрационный номер: ЛП-005006
Торговое наименование: Абакавир
Международное непатентованное или группировочное наименование: абакавир
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав

Состав на одну таблетку 150 мг
Действующее вещество: абакавира сульфат – 175,700 мг, в пересчете на абакавир – 150,000 мг.
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102) – 98,800 мг; карбоксиметилкрахмал натрия – 12,000 мг; повидон-К25 – 9,000 мг; магния стеарат – 3,000 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,500 мг.
Состав оболочки: опадрай II 85F220118 Желтый – 7,500 мг; в том числе: поливиниловый спирт – 3,000 мг; титана диоксид – 1,848 мг; макрогол-3350 – 1,515 мг; тальк – 1,110 мг; краситель железа оксид желтый – 0,027 мг.

Состав на одну таблетку 300 мг
Действующее вещество: абакавира сульфат – 351,400 мг, в пересчете на абакавир – 300,000 мг.
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102) – 197,600 мг; карбоксиметилкрахмал натрия – 24,000 мг; повидон-К25 – 18,000 мг; магния стеарат – 6,000 мг; кремния диоксид коллоидный – 3,000 мг.
Состав оболочки: опадрай II 85F220118 Желтый – 15,000 мг; в том числе: поливиниловый спирт – 6,000 мг; титана диоксид – 3,696 мг; макрогол-3350 – 3,030 мг; тальк – 2,220 мг; краситель железа оксид желтый – 0,054 мг.

Состав на одну таблетку 600 мг
Действующее вещество: абакавира сульфат – 702,800 мг, в пересчете на абакавир – 600,000 мг.
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102) – 395,200 мг; карбоксиметилкрахмал натрия – 48,000 мг; повидон-К25 – 36,000 мг; магния стеарат – 12,000 мг; кремния диоксид коллоидный – 6,000 мг.
Состав оболочки: опадрай II 85F220118 Желтый – 30,000 мг; в том числе: поливиниловый спирт – 12,000 мг; титана диоксид – 7,392 мг; макрогол-3350 – 6,060 мг; тальк – 4,440 мг; краситель железа оксид желтый – 0,108 мг.

Описание
Дозировка 150 мг.
Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой светло-желтого цвета.
Дозировка 300 мг.
Круглые двояковыпуклые таблетки с риской, покрытые оболочкой светло-желтого цвета.
Дозировка 600 мг.
Овальные двояковыпуклые таблетки с риской, покрытые оболочкой светло-желтого цвета.
На поперечном разрезе таблеток любой дозировки видно: ядро почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противовирусное [ВИЧ] средство
Код АТХ: J05AF06

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Механизм действия
Абакавир является нуклеозидным аналогом - ингибитором обратной транскриптазы. Это мощный селективный ингибитор ВИЧ-1 и ВИЧ-2, включая штаммы ВИЧ-1 со сниженной чувствительностью к зидовудину, ламивудину, залцитабину, диданозину и невирапину. Абакавир подвергается внутриклеточному метаболизму, превращаясь в активную форму карбовир-5'-трифосфата (карбовир-ТФ). По данным исследований *in vitro*, механизм действия абакавира в отношении ВИЧ заключается в ингибировании фермента обратной транскриптазы ВИЧ, что приводит к обрыву цепи и остановке цикла репликации вируса. Не наблюдался антагонизм противовирусной активности абакавира в культуре клеток при комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) диданозином, эмтрицитабином, ламивудином, ставудином, тенофовиром, залцитабином или зидовудином, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) невирапином или ингибитором протеазы ВИЧ (ИП ВИЧ) ампренавиром.
Резистентность
Резистентность in vitro
Резистентные к абакавиру изоляты ВИЧ-1 были выделены *in vitro* и связаны со специфичными генотипическими изменениями в кодонах гена обратной транскриптазы (ОТ) (кодоны M184V, K65R, L74V и Y115 F). Резистентность вируса к абакавиру *in vitro* развивается относительно медленно, для клинически значимого увеличения $ИК_{50}$ (ингибирующая концентрация в отношении 50% штаммов) относительно «дикого» штамма вируса требуются множественные мутации.
Резистентность in vivo (пациенты, ранее не получавшие терапию)
У изолятов вируса, полученных в базовых клинических исследованиях у большинства пациентов с вирусологической неэффективностью режима терапии, содержащего абакавир, было продемонстрировано либо отсутствие изменений показателей относительно исходного значения, связанных с применением НИОТ (45%), либо селекция только мутации M184V или M184I (45%). Общая частота селекции M184V или M184I была высокой (54%), реже происходила селекция L74V (5%), K65R (1%) и Y115F (1%). Было установлено, что при включении зидовудина в режим терапии снижается частота селекции L74V и K65R в присутствии абакавира (с зидовудином: 0/40, без зидовудина: 15/192, 8%). Селекция тимидин-аналоговых мутаций (ТАМ) может происходить в случаях, когда аналоги тимидина сочетаются с абакавиром. В мета-анализе результатов шести клинических исследований селекция ТАМ отсутствовала при режимах терапии, содержащих абакавир без зидовудина (0/127), но происходила при режимах терапии, содержащих абакавир и аналог тимидина - зидовудин (22/86, 26%).
Резистентность in vivo (пациенты, ранее получавшие терапию)
Клинически значимое снижение чувствительности к абакавиру было продемонстрировано в клинических изолятах пациентов с неконтролируемой репликацией вируса, ранее получавших терапию другими нуклеозидными ингибиторами и обладающих резистентностью к ним. В мета-анализе результатов пяти клинических исследований, в которых абакавир был добавлен в режим терапии для усиления ее действия, из 166 пациентов у 123 (74%) была выявлена мутация M184V/I, у 50 (30%) была выявлена T215Y/F, у 45 (27%) была выявлена M41L, у 30 (18%) была выявлена K70R и у 25 (15%) была выявлена D67N. Мутация K65R отсутствовала, мутации L74V и Y115F встречались нечасто (≤ 3%). Моделирование прогностических значений для генотипа с помощью логистической регрессии (с учетом исходного содержания РНК ВИЧ-1 в плазме крови (вРНК), количества CD4+ клеток, количества и продолжительности предшествующих антиретровирусных терапий), показало, что наличие 3 или более мутаций резистентности к НИОТ было связано с ухудшением ответа на терапию на 4 неделе (p=0,015) или развитием 4 или более мутаций на 24 неделе (p ≤ 0,012). Кроме того, комплекс инсерционных мутаций в кодоне 69 или мутация Q151M, которая, как правило, встречается в сочетании с A62V, V75I, F77L и F116Y, приводят к развитию высокой резистентности к абакавиру.
Фенотипическая резистентность и перекрестная резистентность
Для развития фенотипической резистентности к абакавиру необходимо наличие мутации M184V в сочетании, по крайней мере, с еще одной мутацией резистентности к абакавиру, либо мутация M184V в сочетании с несколькими ТАМ. Развитие фенотипической перекрестной резистентности к другим НИОТ при наличии только мутации M184V или только мутации M184I ограничено. Зидовудин, диданозин, ставудин и тенофовир сохраняют антиретровирусную активность в отношении таких вариантов ВИЧ-1. Наличие мутации M184V с K65R приводит к развитию перекрестной резистентности между абакавиром, тенофовиром, диданозином и ламивудином. Наличие мутации M184V с L74V приводит к развитию перекрестной резистентности между абакавиром, диданозином и ламивудином. Наличие мутации M184V с Y115F приводит к развитию перекрестной резистентности между абакавиром и ламивудином. Для обеспечения надлежащего применения абакавира можно руководствоваться рекомендуемыми в настоящее время методами интерпретации имеющихся мутаций резистентности. Перекрестная резистентность между абакавиром и антиретровирусными препаратами других классов (например, ИП или ННИОТ) маловероятна.
Фармакокинетика
Всасывание
Абакавир быстро и хорошо всасывается при приеме внутрь. Абсолютная биодоступность абакавира при приеме внутрь у взрослых составляет около 83 %. Среднее время достижения максимальной сывороточной концентрации (T_{max}) при приеме абакавира внутрь в виде таблеток составляет около 1,5 часа, а в виде раствора для приема внутрь - около 1 часа.
Не выявлены различия в величине площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) для абакавира в форме таблеток и раствора. При приеме абакавира внутрь в форме таблеток в дозе 300 мг 2 раза в сутки средняя максимальная равновесная концентрация в плазме крови (C_{max}) составляла 3,00 мкг/мл, а средняя AUC в течение 12-часового интервала между приемами препарата составляла 6,02 мкг*ч/мл (суточная AUC составила примерно 12,0 мкг*ч/мл). Значение C_{max} при применении раствора для приема внутрь было немного выше, чем при применении таблеток. После однократного приема таблеток абакавира в дозе 600 мг средняя C_{max} абакавира составляла около 4,26 мкг/мл, а средняя AUC_{∞} составляла 11,95 мкг* ч/мл.
Прием пищи замедляет всасывание абакавира и уменьшает C_{max}, но не влияет на общую концентрацию в плазме крови (AUC). Поэтому абакавир можно принимать вне зависимости от приема пищи.
Не ожидается, что прием измельченной таблетки с небольшим количеством полутвердой пищи или жидкости повлияет на фармакологические свойства препарата и, следовательно, на его клиническую эффективность. Это заключение основано на физико-химических и фармакокинетических параметрах действующего вещества и растворимости *in vitro* таблеток абакавира в воде при условии, что пациент измельчит и добавит в пищу или жидкость 100% таблетки и примет немедленно.
Распределение
При внутривенном введении кажущийся объем распределения абакавира составляет около 0,8 л/кг, что указывает на то, что абакавир свободно проникает в ткани организма. Исследования с участием ВИЧ - инфицированных пациентов показали, что абакавир хорошо проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ), при этом соотношение AUC абакавира в СМЖ к AUC абакавира в плазме крови составляет 30-44 %. В фармакокинетическом исследовании I фазы изучалось проникновение абакавира в СМЖ после применения в дозе 300 мг два раза в сутки. Средняя концентрация абакавира в СМЖ достигалась через 1,5 ч после приема и составляла 0,14 мкг/мл. В другом фармакокинетическом исследовании при применении абакавира в дозе 600 мг два раза в сутки его концентрация в СМЖ со временем повышалась от примерно 0,13 мкг/мл через 0,5- 1 ч после приема до примерно 0,74 мкг/мл через 3-4 ч после приема. Хотя максимальная концентрация может быть не достигнута через 4 ч, наблюдаемые значения в 9 раз превышают ИК50 абакавира, которая составляет 0,08 мкг/мл или 0,26 мкмоль/л.
В исследованиях по оценке связывания с белками плазмы крови in vitro установлено, что в терапевтических концентрациях абакавир незначительно или умеренно (примерно на 49 %) связывается с белками плазмы крови человека. Это указывает на низкую вероятность лекарственных взаимодействий, связанных с вытеснением препаратов из связи с белками плазмы крови.
Метаболизм
Абакавир метаболизируется главным образом в печени, менее 2 % введенной дозы выводится почками в неизмененном виде. В организме человека абакавир метаболизируется в основном под действием алкогольдегидрогеназы с образованием 5'- карбоновой кислоты и путем конъюгации с глюкуроновой кислотой с образованием 5'- глюкуронида, что составляет около 66 % от введенной дозы препарата. Указанные метаболиты экскретируются почками.
Выведение
Средний период полувыведения абакавира составляет около 1,5 ч. После многократного приема абакавира внутрь в дозе 300 мг 2 раза в сутки не наблюдается значимая кумуляция препарата. Выведение абакавира осуществляется посредством метаболизма в печени с последующей экскрецией метаболитов преимущественно почками. Около 83 % введенной дозы абакавира выводится почками в виде метаболитов и абакавира в неизмененном виде, а оставшееся количество выводится через кишечник.
Внутриклеточная фармакокинетика
По данным исследования с участием 20 ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших абакавир в дозе 300 мг 2 раза в сутки и только одну дозу 300 мг за 24 ч до взятия проб для анализа, среднее геометрическое значение конечного внутриклеточного периода полувыведения карбовира-ТФ в равновесном состоянии составило 20,6 ч, в то время как среднее геометрическое значение периода полувыведения абакавира из плазмы крови составило 2,6 ч. Равновесные фармакокинетические показатели при применении абакавира в дозе 600 мг один раз в сутки сравнивали с таковыми при применении абакавира в дозе 300 мг два раза в сутки в перекрестном клиническом исследовании, в котором участвовали 27 ВИЧ-инфицированных пациентов. Внутриклеточное содержание карбовира-ТФ в мононуклеарах периферической крови было выше при применении абакавира в дозе 600 мг один раз в сутки по показателям AUC в равновесном состоянии за 24 ч ($AUC_{24,ss,}$ выше на 32%), максимальной суточной концентрации в равновесном состоянии за 24 ч ($C_{max,\ 24,ss,}$ выше на 99%) и остаточной концентрации в равновесном состоянии за 24 ч ($C_{min,24,ss,}$ выше на 18%) по сравнению с применением абакавира в дозе 300 мг два раза в сутки, что свидетельствует о возможности применения препарата у ВИЧ-инфицированных пациентов в дозе 600 мг один раз в сутки. Эффективность и безопасность абакавира при применении один раз в сутки была также показана в базовом клиническом исследовании (CNA30021).
Особые группы пациентов
Дети
Абакавир хорошо и быстро всасывается при применении у детей в форме раствора для приема внутрь и в форме таблеток. Было показано, что экспозиция абакавира в плазме крови одинакова при применении обеих лекарственных форм в одинаковых дозах. У детей, получающих абакавир в форме раствора для приема внутрь в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, экспозиция абакавира в плазме крови сходна с таковой у взрослых. У детей, получающих абакавир в форме таблеток для приема внутрь в соответствии с рекомендованным режимом дозирования, экспозиция абакавира в плазме крови выше, чем у детей, получающих абакавир в форме раствора для приема внутрь, поскольку в форме таблеток применяют более высокие дозы в мг/кг. Фармакокинетические исследования с участием детей показали, что прием препарата 1 раз в сутки эквивалентен по показателям AUC_{0-24} приему такой же общей суточной дозы препарата, разделенной на 2 раза в сутки при применении абакавира как в форме раствора для приема внутрь, так и в форме таблеток.
Отсутствуют достаточные данные по безопасности для рекомендации применения абакавира у детей младше 3 месяцев. Существуют ограниченные данные, показывающие, что при применении у новорожденных в возрасте до 30 дней в дозе 2 мг/кг наблюдаются сходные или более высокие значения AUC по сравнению с применением дозы 8 мг/кг у детей старшего возраста.
Пациенты пожилого возраста
Фармакокинетика абакавира у пациентов старше 65 лет не изучалась. При лечении пациентов пожилого возраста необходимо учитывать более частые нарушения функции печени, почек и сердца в этом возрасте, а также сопутствующие заболевания и другие принимаемые лекарственные препараты.
Пациенты с нарушением функции почек
Абакавир метаболизируется главным образом в печени, около 2 % его выводится почками в неизмененном виде. Фармакокинетика абакавира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности сходна с таковой у пациентов с нормальной функцией почек. Следовательно, у пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.
Пациенты с нарушением функции печени
Абакавир метаболизируется главным образом в печени. Фармакокинетика абакавира изучалась у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью). Результаты исследования свидетельствуют об увеличении AUC абакавира в среднем в 1,89 раза и увеличении периода полувыведения абакавира в 1,58 раза. Нарушение функции печени не влияет на значение AUC метаболитов абакавира, однако скорость их образования и выведения при этом снижается.
Для достижения экспозиции, соответствующей терапевтическому диапазону при применении препарата пациентами без заболеваний печени, пациентам с нарушением функции печени легкой степени следует принимать абакавир в дозе 200 мг два раза в сутки.
Фармакокинетика абакавира у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени не изучалась, поэтому применение абакавира у этой группы пациентов противопоказано.

Показания к применению
Лечение ВИЧ - инфекции у взрослых и детей в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

Противопоказания
- Повышенная чувствительность к абакавиру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата;
- Дети с массой тела менее 14 кг (для данной лекарственной формы);
- Печеночная недостаточность средней и тяжелой степени (класс В и С по шкале Чайлд-Пью), в связи с отсутствием клинических данных и рекомендованного режима дозирования;
- Печеночная недостаточность легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью), в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Фертильность
Результаты исследований на животных показали, что абакавир не оказывает влияние на фертильность.
Беременность
Как правило, при принятии решения об использовании антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и, как следствие, для снижения риска вертикальной передачи ВИЧ-инфекции новорожденному следует учитывать данные исследований на животных, а также клинический опыт применения у беременных женщин. Исследования по применению абакавира у животных продемонстрировали токсическое воздействие на развивающийся эмбрион и плод у крыс, однако у кроликов данный эффект не наблюдался. Как было показано в ходе исследований на животных, абакавир способен проявлять канцерогенные свойства. Клиническая значимость этих данных неизвестна. Было установлено, что у человека возможно проникновение абакавира и/или его метаболитов через плаценту.
В исследованиях по оценке применения абакавира у беременных женщин более 800 исходов беременности после применения во время первого триместра и более 1000 исходов беременности после применения во время второго и третьего триместра продемонстрировали отсутствие мальформативного и фетального/неонатального воздействия. На основании вышеизложенных данных можно сделать вывод о том, что при применении абакавира у человека риск врожденных патологий маловероятен.
Митохондриальная дисфункция
В исследованиях *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано, что аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать повреждения митохондрий различной степени. Были зарегистрированы сообщения о митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, подвергнутых воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или в послеродовом периоде.
Период грудного вскармливания
Абакавир и его метаболиты проникают в молоко у кормящих крыс. Абакавир также проникает в грудное молоко у человека. Данные о безопасности применения абакавира у детей в возрасте младше трех месяцев отсутствуют. ВИЧ-инфицированным женщинам ни при каких обстоятельствах не рекомендуется проводить грудное вскармливание во избежание передачи ВИЧ ребенку.

Способ применения и дозы
Препарат принимают внутрь, независимо от приема пищи.
Препарат должен назначаться врачом, имеющим опыт лечения ВИЧ-инфекции.
Для обеспечения точности дозирования препарата таблетку рекомендуется проглатывать полностью, не измельчая.
Для пациентов, у которых проглатывание таблеток вызывает трудности, предназначена лекарственная форма - раствор для приема внутрь. В качестве альтернативы пациентам, у которых проглатывание таблеток вызывает трудности, допускается измельчение таблеток с добавлением их к небольшому количеству полутвердой пищи или жидкости. Все количество полученной смеси необходимо принять внутрь незамедлительно.
Взрослые и дети с массой тела не менее 25 кг
Рекомендуемая доза препарата Абакавир - 600 мг/сутки. Препарат назначают в дозе 300 мг (1 таблетка 300 мг или 2 таблетки 150 мг или ½ таблетки 600 мг) 2 раза в сутки или 600 мг 1 раз в сутки (1 таблетка 600 мг или 2 таблетки 300 мг).
Дети с массой тела от 14 до 25 кг
Дети с массой тела от 14 до 20 кг. Рекомендуемая доза составляет 300 мг в сутки:
- 150 мг (1 таблетка 150 мг или ½ таблетки 300 мг (разломить точно по риске)) 2 раза в сутки или
- 300 мг 1 раз в сутки (1 таблетка 300 мг или 2 таблетки 150 мг);

Дети с массой тела от 20 кг до 25 кг. Рекомендуемая доза составляет 450 мг в сутки:
- 150 мг утром (½ таблетки 300 мг (разломить точно по риске) или 1 таблетка 150 мг) и 300 мг вечером (1 таблетка 300 мг или 2 таблетки 150 мг); или
- 450 мг 1 раз в сутки (1½ таблетки 300 мг или 1 таблетка 300 мг и 1 таблетка 150 мг или 3 таблетки 150 мг).

Применение препарата в форме таблеток противопоказано у детей с массой тела менее 14 кг. Для назначения детям с массой тела менее 14 кг препарат доступен в форме раствора для приема внутрь.
При переходе от режима приема два раза в сутки к режиму приема один раз в сутки следует принять первую рекомендуемую однократную дозу (как описано выше) примерно через 12 ч после последней принятой дозы по режиму двукратного приема, а затем продолжать принимать рекомендуемую однократную дозу (как описано выше) примерно каждые 24 ч. При возврате к режиму приема два раза в сутки следует принять первую рекомендуемую дозу по режиму двукратного приема примерно через 24 ч после последней принятой однократной дозы.
Особые группы пациентов
Пациенты с нарушением функции почек
У пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы абакавира не требуется. Тем не менее, применение препарата Абакавир не рекомендуется у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.
Пациенты с нарушением функции печени
Абакавир метаболизируется преимущественно в печени. Для лечения пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (5-6 баллов по шкале Чайлд-Пью) следует применять абакавир в лекарственной форме раствор для приема внутрь, чтобы обеспечить уменьшение дозы. Данные по фармакокинетике и безопасности применения абакавира у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени отсутствуют. Таким образом, применение абакавира у пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени противопоказано.
Пациенты пожилого возраста
Фармакокинетика абакавира у пациентов старше 65 лет не изучена.

Побочное действие
Для многих зарегистрированных нежелательных реакций остается неясным, связано ли их развитие с применением абакавира, либо широкого спектра лекарственных препаратов, применяемых для лечения ВИЧ-инфекции, или же являются проявлением основного заболевания.
Многие из перечисленных ниже нежелательных реакций (тошнота, рвота, диарея, лихорадка, сонливость, сыпь), часто развиваются у пациентов с гиперчувствительностью к абакавиру. Поэтому при появлении любого из этих симптомов показано тщательное обследование пациента на наличие гиперчувствительности.
Были зарегистрированы очень редкие случаи полиморфной экссудативной эритемы, синдрома Стивенса-Джонсона или токсического эпидермального некролиза, в которых нельзя было исключить РГЧ к абакавиру. В таких случаях необходимо прекратить прием лекарственных препаратов, содержащих абакавир, без возможности возобновления.
Многие нежелательные реакции не являются ограничивающими лечение. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень *часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100 и < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1 000 и < 1/100), *редко* (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), *очень редко* (< 1/10 000).
Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто - потеря аппетита; *очень редко* – лактоацидоз.
Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - тошнота, рвота, диарея; *редко* – панкреатит.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто - сыпь (при отсутствии системных проявлений); *очень редко* - полиморфная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.
Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - лихорадка, сонливость, утомляемость.
Описание отдельных нежелательных реакций
Реакции гиперчувствительности к абакавиру
Признаки и симптомы реакции гиперчувствительности (РГЧ) приведены ниже. Данные признаки и симптомы были выявлены во время клинических исследований или при пострегистрационном наблюдении. Симптомы и признаки, зарегистрированные **не менее чем у 10 % пациентов** с РГЧ, выделены полужирным шрифтом.
Практически у всех пациентов с РГЧ развиваются лихорадка и/или сыпь (обычно макулопапулезная или уртикарная) как часть синдрома, однако реакции также могут протекать без сыпи или лихорадки. Другие основные симптомы включают симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы или системные симптомы, такие как сонливость и недомогание.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей
сыпь (обычно макулопапулезная или уртикарная).
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта
тошнота, рвота, диарея, боль в животе, изъязвление слизистой оболочки рта.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения
одышка, кашель, боль в горле, респираторный дистресс-синдром взрослых, дыхательная недостаточность.
Нарушения со стороны нервной системы/психики
головная боль, парестезия.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы
лимфопения.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей
повышение биохимических показателей функции печени, гепатит, печеночная недостаточность.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани
миалгия, редко миолиз, артралгия, повышение активности креатинфосфокиназы.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей
повышение концентрации креатинина, почечная недостаточность.
Общие расстройства и нарушения в месте введения
лихорадка, сонливость, недомогание, отеки, лимфаденопатия, артериальная гипотензия, конъюнктивит, анафилактические реакции.
Симптомы, связанные с данной РГЧ, ухудшаются при продолжении терапии и могут принимать угрожающий жизни характер, в редких случаях они приводили к летальному исходу. Возобновление приема препарата после РГЧ на абакавир приводит к быстрому повторному появлению симптомов в течение нескольких часов. Повторная РГЧ обычно протекает в более тяжелой форме, чем при первичном проявлении, и может включать угрожающую жизни артериальную гипотензию и летальный исход. В ряде случаев подобные реакции также возникали при возобновлении терапии абакавиром после его отмены, вызванной появлением одного из основных симптомов гиперчувствительности (см. выше), и в очень редких случаях реакции наблюдались при возобновлении применения абакавира пациентами, у которых до его отмены не отмечалось никаких симптомов РГЧ (т.е. у пациентов, которых ранее считали переносящими терапию абакавиром).
Метаболические параметры
Масса тела, концентрации липидов и глюкозы крови могут повышаться во время антиретровирусной терапии.
Синдром восстановления иммунитета
У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений. Аутоиммунные заболевания (например, болезнь Грейвса) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии.
Остеонекроз
Зарегистрированы случаи остеонекроза, особенно у пациентов с общепризнанными факторами риска, на продвинутой стадии ВИЧ-инфекции или при длительной комбинированной антиретровирусной терапии. Частота этого явления неизвестна.
Изменения лабораторных показателей
В контролируемых клинических исследованиях изменение лабораторных показателей при лечении абакавиром наблюдалось нечасто, как и в контрольной группе пациентов, не получавших препарат.
Дети
В исследовании ARROW (COL 105677) принимали участие 1206 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, из которых 669 детей получали абакавир и ламивудин один или два раза в сутки. Не были выявлены никакие дополнительные проблемы в отношении безопасности у детей, принимавших абакавир один или два раза в сутки, по сравнению со взрослыми.

Передозировка
Симптомы: в клинических исследованиях не было выявлено непредвиденных нежелательных реакций при приеме абакавира в разовых дозах до 1200 мг и суточных до 1800 мг. Действие препарата в более высоких дозах до настоящего времени не изучено.
Лечение: в случае передозировки абакавиром пациент должен находиться под наблюдением врача с целью выявления признаков токсического действия препарата и проведения стандартной симптоматической терапии по показаниям. Неизвестно, может ли абакавир быть выведен при проведении перитонеального диализа или гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Исследования *in vitro* и анализ основных известных путей метаболизма абакавира указывают на то, что взаимодействие абакавира с другими лекарственными препаратами, опосредованно изоферментом CYP3A4 системы цитохрома P_{450} маловероятно. Изофермент CYP3A4 системы цитохрома P_{450} не играет значимой роли в метаболизме абакавира, и абакавир не обладает способностью к ингибированию метаболизма с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P_{450}. В исследованиях *in vitro* также показано, что абакавир не ингибирует изоферменты CYP3A4, CYP2C9 или CYP2D6 в клинически значимых концентрациях. Клинические исследования не выявили индукции метаболизма в печени. Таким образом, взаимодействие абакавира с антиретровирусными ингибиторами протеазы ВИЧ и другими лекарственными препаратами, метаболизм которых происходит при участии основных изоферментов системы цитохрома P_{450}, маловероятно. Клинические исследования показали отсутствие клинически значимых взаимодействий между абакавиром, зидовудином и ламивудином.
Мощные индукторы ферментов, такие как рифампицин, фенобарбитал и фенитоин, при их воздействии на УДФ-глюкуронилтрансферазу могут незначительно уменьшать концентрацию абакавира в плазме крови.
Этанол
При совместном применении этанол оказывает влияние на метаболизм абакавира, приводя к увеличению AUC абакавира примерно на 41%. Эти результаты не считаются клинически значимыми. На метаболизм этанола абакавир не влияет.
Метадон
По данным фармакокинетического исследования при применении абакавира в дозе 600 мг два раза в сутки совместно с метадоном отмечалось снижение C_{max} абакавира на 35% и задержка T_{max} на 1 ч, однако AUC не изменялась. Изменения фармакокинетики абакавира не считаются клинически значимыми. В одном исследовании абакавир повышал средний системный клиренс метадона на 22 %. Поэтому индукция ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, не может быть исключена. Пациенты, получающие лечение метадоном и абакавиром, должны находиться под наблюдением в связи с возможностью развития синдрома отмены, проявляющегося при снижении дозировки, поскольку в некоторых случаях может возникать необходимость в повторном титровании дозы метадона.
Ретиноиды
Ретиноидные соединения выводятся с участием алкогольдегидрогеназы. Взаимодействие с абакавиром возможно, однако до настоящего времени не изучалось.

Особые указания
Гиперчувствительность
Применение абакавира связано с риском развития реакций гиперчувствительности (РГЧ), характеризующихся появлением лихорадки и/или сыпи с другими симптомами, указывающими на полиорганное поражение. РГЧ могут угрожать жизни и в редких случаях приводить к летальному исходу при отсутствии надлежащего лечения. Риск развития РГЧ при применении абакавира значительно повышен у пациентов с положительным результатом теста на наличие аллеля HLA-B*5701. Вместе с тем, РГЧ к абакавиру наблюдались с более низкой частотой у пациентов, не являющихся носителями этого аллеля.
Следует придерживаться следующих правил:
- Статус в отношении аллеля HLA-B*5701 должен быть установлен в обязательном порядке до начала терапии абакавиром.
- Ни при каких обстоятельствах не следует начинать лечение абакавиром у пациентов с положительным статусом в отношении аллеля HLA-B*5701 или у пациентов с отрицательным статусом в отношении HLA-B*5701, у которых ранее была заподозрена РГЧ к абакавиру во время применения абакавир-содержащего лекарственного препарата (например, Кивекса, Тризивир®).
- При подозрении на РГЧ **терапия абакавиром должна быть немедленно прекращена** даже в случае отсутствия аллеля HLA-B*5701. Задержка прекращения терапии абакавиром после возникновения РГЧ может привести к развитию угрожающей жизни реакции.
- После прекращения лечения абакавиром по причине подозрения на РГЧ **ни при каких обстоятельствах нельзя возобновлять применение абакавира или любых других лекарственных препаратов, содержащих абакавир** (например, Кивекса, Тризивир®).
- Возобновление применения препаратов, содержащих абакавир, после подозреваемой РГЧ на абакавир может привести к быстрому возвращению симптомов в течение нескольких часов. Повторная РГЧ, как правило, протекает в более тяжелой форме, чем при первичном проявлении, и может сопровождаться угрожающей жизни артериальной гипотензией и летальным исходом.
- Пациентов, у которых развилась РГЧ, следует проинструктировать о необходимости передачи остатков препарата лечащему врачу во избежание возобновления приема абакавира.

Клиническая картина РГЧ к абакавиру
РГЧ к абакавиру были хорошо охарактеризованы в рамках клинических исследований и во время пострегистрационного наблюдения. Симптомы обычно появлялись в течение первых 6 недель (медиана времени начала этой реакции - 11 суток) после начала терапии абакавиром, **однако эти реакции могут развиваться в любой момент проведения терапии.**
Практически все РГЧ к абакавиру включают лихорадку и/или сыпь как часть синдрома. Другие признаки и симптомы, которые наблюдались при РГЧ к абакавиру, включают симптомы со стороны органов дыхания и желудочно-кишечного тракта, **которые могут привести к ошибочной диагностике РГЧ как респираторного заболевания (пневмонии, бронхита, фарингита) или гастроэнтерита.**
При продолжении лечения тяжесть симптомов, связанных с РГЧ, нарастает, и они могут принимать угрожающий жизни характер. Как правило, эти симптомы исчезают после прекращения приема абакавира.
В редких случаях у пациентов, прекративших прием абакавира по иным причинам, чем симптомы РГЧ, также развивались угрожающие жизни реакции в течение нескольких часов после возобновления терапии абакавиром. Возобновление лечения абакавиром у таких пациентов следует проводить только при наличии быстрого доступа к медицинской помощи.
Лактоацидоз и выраженная гепатомегалия со стеатозом
Имеются сообщения о развитии лактоацидоза и выраженной гепатомегалии со стеатозом, в том числе с летальным исходом, вследствие антиретровирусной терапии аналогами нуклеозидов, включая абакавир, принимаемыми как по отдельности, так и в комбинации. В большинстве случаев эти осложнения возникают у женщин.
Клиническими признаками развивающегося лактоацидоза являются общая слабость, потеря аппетита, стремительная необъяснимая потеря массы тела, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боль в животе), нарушения со стороны дыхательной системы (одышка и тахипноэ) или неврологические симптомы (включая моторную слабость).
Лактоацидоз характеризуется высокой смертностью и может развиться на фоне панкреатита, печеночной недостаточности или почечной недостаточности. Лактоацидоз, как правило, развивался спустя несколько месяцев терапии. Необходимо прекратить терапию аналогами нуклеозидов в случае симптоматических проявлений гиперлактатемии и метаболического ацидоза/лактоацидоза, прогрессирования гепатомегалии или быстрого повышения активности аминотрансфераз.
Следует соблюдать осторожность при применении абакавира у любых пациентов (в особенности - женщин с ожирением) с гепатомегалией, гепатитом или другими известными факторами риска поражения печени и стеатозом печени (включая применение некоторых лекарственных препаратов и употребление алкоголя). Пациенты с коинфекцией вирусом гепатита С, которые получают лечение интерфероном альфа и рибавирином, могут представлять собой группу особого риска. Пациенты с повышенным риском требуют тщательного наблюдения.
При появлении клинических или лабораторных признаков лактоацидоза с гепатитом или без него (в том числе гепатомегалии и стеатоза, даже в отсутствие значительного повышения активности трансаминаз) лечение абакавиром необходимо приостановить.
Митохондриальная дисфункция в результате внутриутробного воздействия
Аналоги нуклеозидов и нуклеотидов способны вызывать различную степень повреждения митохондрий, что наиболее выраженно проявляется при применении ставудина, диданозина и зидовудина. Были зафиксированы случаи митохондриальной дисфункции у ВИЧ-отрицательных детей, подвергавшихся воздействию аналогов нуклеозидов внутриутробно и/или после рождения. Основными нежелательными реакциями являлись гематологические нарушения (анемия, нейтропения) и нарушения обмена веществ (гиперлактатемия, гиперлипаземия). Данные нежелательные реакции часто были транзиторными. Были зарегистрированы редкие случаи неврологических расстройств с поздним началом (повышенный тонус мышц, судороги, нарушения поведения). Являются ли данные неврологические расстройства транзиторными или постоянными, в настоящее время неизвестно. Вероятность митохондриальной дисфункции следует рассматривать у любого ребенка, подвергавшегося внутриутробному воздействию аналогами нуклеозидов и нуклеотидов, с выраженными клиническими симптомами неясной этиологии, в особенности неврологическими расстройствами. Представленные данные не влияют на текущие национальные рекомендации по использованию антиретровирусной терапии у беременных женщин для профилактики вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.
Масса тела и метаболические параметры
Во время антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела, повышение концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови. Контроль заболевания и изменение образа жизни также могут вносить вклад в этот процесс. В некоторых случаях были получены данные, свидетельствующие о связи повышения концентрации липидов с проводимой терапией, однако нет веских доказательств относительно связи увеличения массы тела с какой-либо конкретной терапией. Следует рассмотреть необходимость определения концентрации сывороточных липидов и глюкозы крови. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в соответствии с клиническими проявлениями.
Панкреатит
Были зафиксированы случаи развития панкреатита, хотя причинно-следственная связь с применением абакавира точно не установлена.
Терапия, содержащая три НИОТ
У пациентов с высоким уровнем вирусной нагрузки (>100 000 копий/мл) назначение трехкомпонентной комбинации, содержащей абакавир, ламивудин и зидовудин, требует особого рассмотрения.
Были получены сообщения о высокой частоте вирусологической неудачи и возникновении резистентности на ранних стадиях, когда в качестве режима терапии один раз в сутки применяли комбинацию абакавира с тенофовира дизопроксил фумаратом и ламивудином.
Заболевания печени
Эффективность и безопасность абакавира не были установлены у пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями печени. Абакавир противопоказан пациентам с нарушением функции печени средней и тяжелой степени.
У пациентов с изначально присутствующим нарушением функции печени, включая активную форму хронического гепатита, отмечается увеличение частоты нарушений со стороны функции печени во время комбинированной антиретровирусной терапии. Такие пациенты должны находиться под наблюдением в соответствии со стандартной клинической практикой. Необходимо рассмотреть возможность приостановления или прекращения лечения при наличии признаков ухудшения заболевания печени у таких пациентов.
Пациенты с сопутствующим хроническим гепатитом В или С
Пациенты с сопутствующим хроническим гепатитом В или С, получающие комбинированную антиретровирусную терапию, подвержены повышенному риску развития тяжелых и потенциально летальных нежелательных реакций со стороны печени. В случае проведения сопутствующей противовирусной терапии гепатита В или С следует обратиться к соответствующим инструкциям по применению данных лекарственных препаратов.
Заболевания почек
Абакавир не должен назначаться пациентам с терминальной стадией хронической почечной недостаточности.
Синдром восстановления иммунитета
У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Обычно эти реакции возникают в течение первых нескольких недель или месяцев после начала комбинированной антиретровирусной терапии. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая инфекция, вызванная микобактериями, и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii* (также известная как пневмоцистная пневмония). Появление любых симптомов воспаления требует немедленного обследования и, при необходимости, лечения.
Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии.
Остеонекроз
Несмотря на то, что этиология данного заболевания является многофакторной (включая прием глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза чаще всего встречались у пациентов на продвинутой стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимающих комбинированную антиретровирусную терапию. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении.
Оппортунистические инфекции
Применение абакавира или любых других антиретровирусных препаратов не исключает возможность развития оппортунистических инфекций или других осложнений ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны оставаться под строгим наблюдением врача, имеющего опыт лечения ВИЧ-ассоциированных заболеваний.
Передача ВИЧ-инфекции
Хотя было доказано, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах, исключать этот риск полностью нельзя. Следует соблюдать соответствующие меры предосторожности для предотвращения передачи ВИЧ.
Инфаркт миокарда
В нескольких наблюдательных эпидемиологических исследованиях сообщалось о взаимосвязи между применением абакавира и риском развития инфаркта миокарда. Мета-анализ данных, полученных в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, не показал повышение риска развития инфаркта миокарда при применении абакавира. До настоящего момента не установлен биологический механизм, позволяющий объяснить потенциальное повышение риска. В целом, доступные данные, полученные в наблюдательных исследованиях и в контролируемых клинических исследованиях, несколько противоречивы и таким образом не позволяют сделать вывод о причинно-следственной связи между терапией абакавиром и риском развития инфаркта миокарда. При назначении абакавира следует принять меры для минимизации всех поддающихся изменению факторов (например, курение, артериальная гипертензия и гиперлипидемия).

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами
Исследования по оценке влияния абакавира на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились.

Форма выпуска
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг, 300 мг и 600 мг.
По 10, 20, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, либо пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.
Или по 10, 20, 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из материала комбинированного на основе фольги (трехслойный материал, включающий алюминиевую фольгу, пленку из ориентированного полиамида, поливинилхлоридную пленку) и фольги алюминиевой печатной лакированной.
Или по 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 100 или 120 таблеток в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств или полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия, или крышками полипропиленовыми с системой «нажать-повернуть» или крышками из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия.
Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения
При температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
3 года.
Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска
Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Атолл»
Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.
Производитель: ООО «Озон»
Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.
Организация, принимающая претензии от потребителей: ООО «Озон»
Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.
Тел.: +79874599991, +79874599992
E-mail:ozon@ozon-pharm.ru

Предупредительная карточка для пациента
Внимание!
Абакавир таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Всегда носите с собой эту карточку.

Поскольку препарат «Абакавир» содержит абакавир, у некоторых пациентов, принимающих данный препарат, может развиться реакция гиперчувствительности (серьезная аллергическая реакция), нередко угрожающая жизни, если не отменить препарат.

НЕМЕДЛЕННО ОБРАТИТЕСЬ К СВОЕМУ ЛЕЧАЩЕМУ ВРАЧУ за консультацией по поводу возможности дальнейшего приема препарата Абакавир, в случае если:
1. у Вас появилась кожная сыпь ИЛИ
2. у Вас появился один или более симптомов, по крайней мере, из ДВУХ из перечисленных ниже групп:
- лихорадка;
- одышка, боль в горле или кашель;
- тошнота или рвота, или диарея, или боль в животе;
- повышенная утомляемость или болевые ощущения, или общее недомогание.

Если Вы прекратили прием препарата Абакавир в результате реакции гиперчувствительности, **БОЛЬШЕ НИКОГДА НЕ ПРИНИМАЙТЕ препарат** Абакавир или любой другой препарат, содержащий абакавир, так как в течение нескольких часов — это может привести к угрожающему жизни падению артериального давления или к смерти.